

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 juillet 2005 (21.07.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/066199 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **C07K 5/06**

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/003167

(22) Date de dépôt international :
9 décembre 2004 (09.12.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03293085.1 10 décembre 2003 (10.12.2003) EP

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **DUBUF-
FET, Thierry** [FR/FR]; 17, allée des Charmilles, F-76190
Autretot (FR). **LECOUVE, Jean-Pierre** [FR/FR]; 93, rue
du Docteur Vigné, F-76600 Le Havre (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES
SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

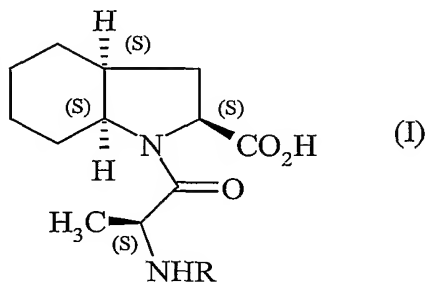
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(54) Title: METHOD FOR THE SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF (2S, 3AS, 7AS)-1-[(S)-ALANYL]-OCTAHYDRO-1H-IN-
DOLE-2-CARBOXYLIC ACID AND USE THEREOF FOR THE SYNTHESIS OF PERINDOPRIL

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE L'ACIDE (2S,3AS,7AS)-1-[(S)-ALANYL]-OCTAHYDRO-1H-IN-
DOLE-2-CARBOXYLIQUE ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL



(57) Abstract: The invention relates to a method for the synthesis of compounds having formula (I), wherein R represents a hydrogen atom or an amino function protecting group. The invention also relates to the use thereof for the synthesis of perindopril and the pharmaceutically-acceptable salts thereof.

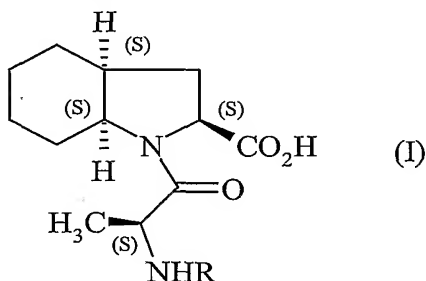
(57) Abrégé : Procédé de synthèse des composés de formule (I) : dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction amino. Application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.



WO 2005/066199 A1

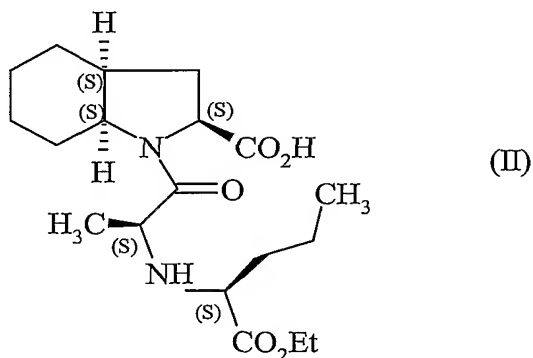
PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE (2S, 3AS, 7AS)-1-` (S)-ALANYL!-
OCTAHYDRO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIQUE ET APPLICATION À LA SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL

La présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (I) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la
5 fonction amino,

et leur application à la synthèse du perindopril de formule (II) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement
10 son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

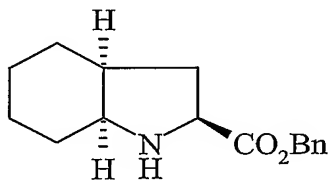
Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

- 5 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté. Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester benzylique de l'acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique
10 de la N-[(*S*)-1-carboxybutyl]-(*S*)-alanine en présence de dicyclohexylcarbodiimide, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

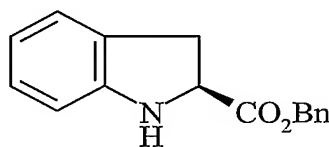
Ce procédé présente des inconvénients liés à l'utilisation du dicyclohexylcarbodiimide.

- 15 La Demanderesse a mis au point un procédé de synthèse du perindopril qui utilise d'autres agents de couplage.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester benzylique de formule (IIIa) ou (IIIb) :



(IIIa)

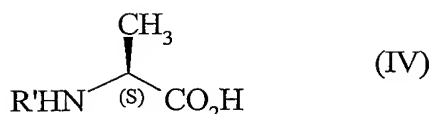


(IIIb)

- ou le sel d'addition de l'ester de formule (IIIa) ou (IIIb) avec un acide minéral ou
20 organique,

avec le dérivé de l'alanine de formule (IV) :

- 3 -



dans laquelle R' représente un groupement protecteur de la fonction amino,

en présence d'un agent de couplage choisi parmi les réactifs et couples de réactifs suivants :

- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate,
- 5 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 1-hydroxybenzotriazole,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate/1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxysuccinimide,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-
- 10 oxo-1,2,3-benzotriazine,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxyphthalimide,
- dicyclohexylcarbodiimide / 1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
- dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxysuccinimide,
- dicyclohexylcarbodiimide /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
- 15 dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxyphthalimide,
- O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
- O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
- O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
- benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
- 20 benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate,
- O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
- O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
- chloro-tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
- chloro-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
- 25 chloro-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
- N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine,
- O-[(éthoxycarbonyl)-cyanométhylénamino]-1,1,3,3- tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
- O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

- 4 -

O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate /1-hydroxybenzotriazole,

O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate /N-méthylmorpholine,

5 O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate /collidine,

O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
benzotriazole,

10 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate,

O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate/1-hydroxy-benzotriazole,

O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

15 O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate,

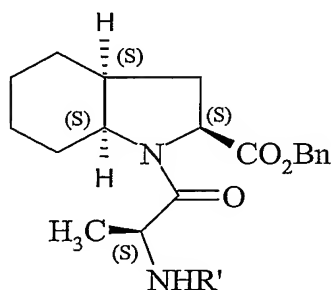
O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
benzotriazole,

O-(5-norbornène-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
anhydride propanephosphonique,

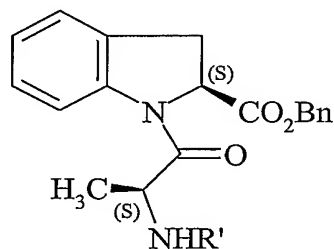
20 imide de l'acide N-hydroxy-5-norbornène-2,3-dicarboxylique,
et N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-pyridine,

en présence éventuelle de base,

pour conduire respectivement au composé de formule (Va) ou (Vb), selon que l'on est parti
du composé de formule (IIIa) ou (IIIb) :



(Va)



(Vb)

dans laquelle R' est tel que défini précédemment,

que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique en présence de palladium, pour conduire au produit de formule (I).

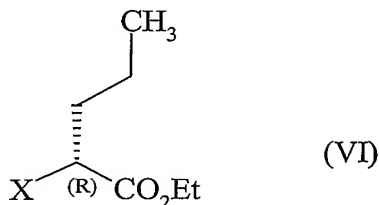
Parmi les groupements protecteurs de la fonction amino utilisables dans la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les groupements tert-butyloxycarbonyl, benzyle et benzyloxycarbonyl.

L'hydrogénation catalytique du composé de formule (Va) est préférentiellement effectuée sous une pression d'hydrogène inférieure à 10 bars.

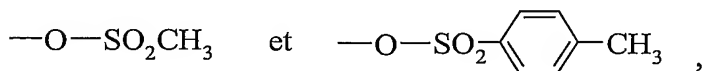
L'hydrogénation catalytique du composé de formule (Vb) est préférentiellement effectuée sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 35 bars.

Le composé de formule (I) ainsi obtenu est ensuite soumis, le cas échéant, à une réaction de déprotection de la fonction amino, suivie d'une réaction de couplage, soit avec le 2-oxo-pentanoate d'éthyle dans des conditions d'amination réductrice,

soit avec un composé de formule (VI) :



dans laquelle X représente un groupement partant choisi parmi atome d'halogène,



pour conduire au perindopril optiquement pur, que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

Exemple 1 : *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique / méthode 1 :*

5 **Stade A :** *(2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle :*

Dans un réacteur sous agitation sont introduits 200 g du paratoluènesulfonate de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique, 65 ml de triéthylamine, 1 l d'acétate d'éthyle puis, après 10 mn d'agitation à température ambiante, 87 g de N-[tert-butyloxycarbonyl]-(S)-alanine, et 175 g de O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate. Le mélange hétérogène est ensuite
10 porté à 30°C pendant 3h sous bonne agitation, puis il est refroidi à 0°C et filtré.

Le filtrat est ensuite lavé, puis évaporé à sec pour conduire au produit attendu.

Stade B : *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique :*

15 Le résidu obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 200 ml de méthylcyclohexane et transféré dans un hydrogénateur, puis 26 g de charbon palladié à 5% en suspension dans 80 ml de méthylcyclohexane sont ajoutés, suivis de 640 ml d'eau.

Le mélange est ensuite hydrogéné sous une pression de 0,5 bar, à une température comprise entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

20 Après filtration du catalyseur, la phase aqueuse du filtrat est lavée par du méthylcyclohexane, puis lyophilisée pour conduire au produit attendu avec un rendement de 94%.

Exemple 2 : *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique / méthode 2 :*

Stade A : (2S)-1-{(2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl}-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle :

Dans un réacteur sous agitation sont introduits 200 g du paratoluènesulfonate du 2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle, 66 ml de triéthylamine, 1 l d'acétate d'éthyle
5 puis, après 10 mn d'agitation à température ambiante, 89 g de N-[tert-butyloxycarbonyl]-(S)-alanine, et 151 g de O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium tétrafluoroborate. Le mélange hétérogène est ensuite porté à 30°C pendant 3h sous bonne agitation, puis il est refroidi à 0°C et filtré.

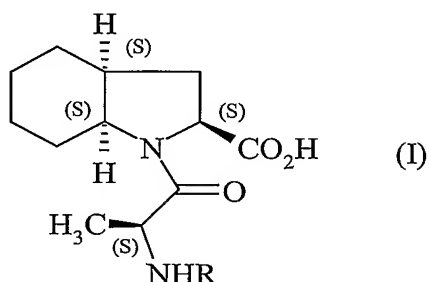
Le filtrat est ensuite lavé, puis évaporé à sec pour conduire au produit attendu.

10 Stade B : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique :

Le résidu obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 200 ml de méthylcyclohexane et transféré dans un hydrogénateur, puis 26 g de charbon palladié à 5% en suspension dans 80 ml de méthylcyclohexane sont ajoutés, suivis de 640 ml d'eau.

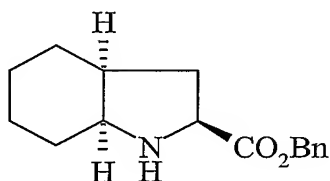
15 Le mélange est ensuite hydrogéné sous une pression de 0,5 bar, à une température comprise entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène nécessaire à la débenzylation, puis le mélange est porté à une température comprise entre 50 et 100°C et hydrogéné sous une pression de 30 bars, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène nécessaire à l'hydrogénation du cycle.

20 Après filtration du catalyseur, la phase aqueuse du filtrat est lavée par du méthylcyclohexane, puis lyophilisée pour conduire au produit attendu.

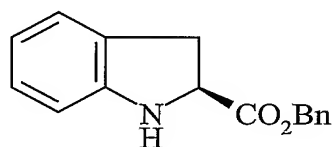
REVENDICATIONS**1. Procédé de synthèse des composés de formule (I)**

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la
 5 fonction amino,

caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester benzylique de formule (IIIa) ou (IIIb) :



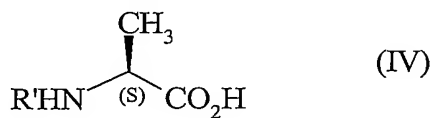
(IIIa)



(IIIb)

ou le sel d'addition de l'ester de formule (IIIa) ou (IIIb) avec un acide minéral ou
 organique,

10 avec le dérivé de l'alanine de formule (IV) :



dans laquelle R' représente un groupement protecteur de la fonction amino,

en présence d'un agent de couplage choisi parmi les réactifs et couples de réactifs suivants :

(1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate,

15 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 1-hydroxybenzotriazole,

- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate/1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxysuccinimide,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
- 5 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxyphtalimide, dicyclohexylcarbodiimide / 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxysuccinimide, dicyclohexylcarbodiimide /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
- 10 dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxyphtalimide, O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate, O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate, benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
- 15 benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate, O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate, O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-uronium hexafluorophosphate, chloro-tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, chloro-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
- 20 chloro-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate, N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine, O-[(éthoxycarbonyl)-cyanométhylénamino]-1,1,3,3- tétraméthyluronium tétrafluoroborate, O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
- 25 O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate /1-hydroxybenzotriazole, O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate /N-méthylmorpholine, O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate /collidine,
- 30 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-benzotriazole,

O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate,

5 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate/1-hydroxy-benzotriazole,

O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate,

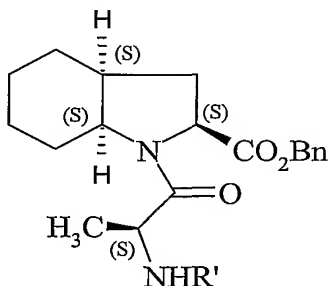
10 O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-benzotriazole,

O-(5-norbornène-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate, anhydride propanephosphonique,

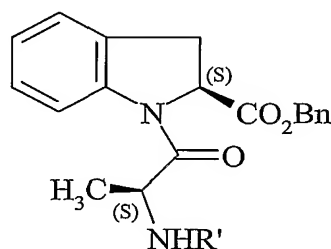
imide de l'acide N-hydroxy-5-norbornène-2,3-dicarboxylique, et N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-pyridine,

15 en présence éventuelle de base,

pour conduire respectivement au composé de formule (Va) ou (Vb), selon que l'on est parti du composé de formule (IIIa) ou (IIIb) :



(Va)



(Vb)

dans laquelle R' est tel que défini précédemment,

20 que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique en présence de palladium, pour conduire au produit de formule (I).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on part du composé de formule (IIIa).
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on part du composé de formule (IIIb).
- 5 4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation du composé de formule (Va) est effectuée sous une pression d'hydrogène inférieure à 10 bars.
5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation du composé de formule (Vb) est effectuée sous une pression d'hydrogène comprise entre
10 10 et 35 bars.
6. Procédé de synthèse du perindopril ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables à partir du composé de formule (I), caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/003167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 256 590 A (SERVIER S A LAB) 13 November 2002 (2002-11-13) the whole document	1-6
Y	LI, PENG ET AL: "New and highly efficient immonium-type peptide coupling reagents: synthesis, mechanism, and application" TETRAHEDRON, vol. 56, no. 26, 2000, pages 4437-4445, XP004202135 the whole document	1-6
Y	LI, PENG ET AL: "BOMI - a novel peptide coupling reagent" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 40, no. 18, 1999, pages 3605-3608, XP004162348 page 3607; table 2	1-6
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 May 2005

Date of mailing of the international search report

13/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/003167

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LI P ET AL: "THE DEVELOPMENT OF HIGHLY EFFICIENT ONIUM-TYPE PEPTIDE COUPLING REAGENTS BASED UPON RATIONAL MOLECULAR DESIGN" JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 58, no. 2, 1 August 2001 (2001-08-01), pages 129-139, XP001039108 ISSN: 1397-002X the whole document -----	1-6
Y	COSTE, JACQUES ET AL: "Oxybenzotriazole free peptide coupling reagents for N-methylate amino acids" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 32, no. 17, 1991, pages 1967-1970, XP001180312 the whole document -----	1-6
Y	CHEN, SHAOQING ET AL: "A new coupling reagent for peptide synthesis. Benzotriazolyloxybis(pyrrolidino)carbonium hexafluorophosphate (BBC)" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 5, 1992, pages 647-650, XP001180313 the whole document -----	1-6
Y	CARPINO, LOUIS A. ET AL: "Effect of Tertiary Bases on O-Benzotriazolyluronium Salt-Induced Peptide Segment Coupling" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1994), 59(4), 695-8, vol. 59, no. 4, 1994, pages 695-698, XP002273951 the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/003167

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1256590	A	13-11-2002	FR	2827860 A1	31-01-2003
			BR	0211334 A	28-09-2004
			CA	2455706 A1	27-02-2003
			CN	1533398 A	29-09-2004
			EP	1256590 A1	13-11-2002
			WO	03016336 A1	27-02-2003
			HU	0202437 A2	28-02-2003
			JP	2005500386 T	06-01-2005
			MX	PA04000443 A	18-03-2004
			PL	355159 A1	13-01-2003
			US	2004198988 A1	07-10-2004
<hr/>					

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/003167

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07K5/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 1 256 590 A (SERVIER S A LAB) 13 novembre 2002 (2002-11-13) le document en entier	1-6
Y	LI, PENG ET AL: "New and highly efficient immonium-type peptide coupling reagents: synthesis, mechanism, and application" TETRAHEDRON, vol. 56, no. 26, 2000, pages 4437-4445, XP004202135 le document en entier	1-6
Y	LI, PENG ET AL: "BOMI - a novel peptide coupling reagent" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 40, no. 18, 1999, pages 3605-3608, XP004162348 page 3607; tableau 2.	1-6

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 mai 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/05/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gavriliu, D

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>LI P ET AL: "THE DEVELOPMENT OF HIGHLY EFFICIENT ONIUM-TYPE PEPTIDE COUPLING REAGENTS BASED UPON RATIONAL MOLECULAR DESIGN"</p> <p>JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 58, no. 2, 1 août 2001 (2001-08-01), pages 129-139, XP001039108 ISSN: 1397-002X le document en entier</p> <p>-----</p>	1-6
Y	<p>COSTE, JACQUES ET AL: "Oxybenzotriazole free peptide coupling reagents for N-methylate amino acids"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, vol. 32, no. 17, 1991, pages 1967-1970, XP001180312 le document en entier</p> <p>-----</p>	1-6
Y	<p>CHEN, SHAOQING ET AL: "A new coupling reagent for peptide synthesis. Benzotriazolylloxybis(pyrrolidino)carbonium hexafluorophosphate (BBC)"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 5, 1992, pages 647-650, XP001180313 le document en entier</p> <p>-----</p>	1-6
Y	<p>CARPINO, LOUIS A. ET AL: "Effect of Tertiary Bases on O-Benzotriazolyluronium Salt-Induced Peptide Segment Coupling"</p> <p>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1994), 59(4), 695-8, vol. 59, no. 4, 1994, pages 695-698, XP002273951 le document en entier</p> <p>-----</p>	1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/003167

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1256590 A	13-11-2002	FR 2827860 A1	31-01-2003
		BR 0211334 A	28-09-2004
		CA 2455706 A1	27-02-2003
		CN 1533398 A	29-09-2004
		EP 1256590 A1	13-11-2002
		WO 03016336 A1	27-02-2003
		HU 0202437 A2	28-02-2003
		JP 2005500386 T	06-01-2005
		MX PA04000443 A	18-03-2004
		PL 355159 A1	13-01-2003
		US 2004198988 A1	07-10-2004
